Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Göttingen.
Direktor: Professor Dr. E. Frey.

Der Einfluß von Saponinen auf den Brunstzyklus der weiblichen weißen Maus.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 17. Februar 1937
von
FRITZ RÖCKER

GÖTTINGEN 1937

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Dekan: Professor Dr. Mueller
Berichterstatter: Prof. Dr. E. Frey.

Tag der mündlichen Prüfung: 23. April 1937.

I. Saponine und ihre Beziehungen zu den Sterinen.

Einen geschichtlichen Rückblick über den Namen und die Bedeutung der Saponine gibt L. Kofler (1) in seinem Buch über die Saponine. Danach ist es unklar, wer den Namen Saponin geprägt hat, und der Autorenstreit über die Urheberschaft des Wortes Saponin ist nicht entschieden; aber soviel ist sicher, daß man schon im 18. Jahrhundert wußte, daß in der Seifenwurzel ein „Schaumstoff" enthalten ist.

Heute haben die „Schaumstoffe" Bedeutung für die Wissenschaft erlangt, weil sie in vielen Pflanzengruppen enthalten sind, und Beziehungen haben zu vielen anderen Gruppen von Stoffen, zu den beinahe überall in der Natur vorkommenden Sterinen, dem Cholesterin, pflanzlichen Phytosterinen, den Herzgiften (Digitalis), Krötengiften, dem Ergosterin, Gallensäuren und Vitaminen, und schließlich den Sexualhormonen.

Die Beziehungen zum Cholesterin entdeckte Ransom (2). Die hämolytischen Eigenschaften seiner Saponine wurden durch Cholesterin gehemmt. Hausmann (3), Abderhalden und Le Count (4) berichten, daß diese „Entgiftung" nur zustande kommt, wenn eine freie OH-Gruppe vorhanden war, Ester waren daher unwirksam. Anläßlich seiner ausgedehnten Versuche über die Giftwirkung der Saponine auf Fische und Froschherz vermutete Kobert (5), daß zwischen den Saponinen und dem Cholesterin eine chemische Verbindung entsteht, da durch Cholesterinbehandlung die Saponine stets ihre Giftigkeit verloren.

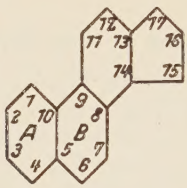
Seit den Windaus'schen Forschungen (6) wissen wir sicher, daß 1 Mol Cholesterin sich mit 1 Mol Digitonin (einem Saponin der Digitalis) zu 1 Mol unlöslichen Digitonincholesterids verbindet.

Über die Saponine selbst wissen wir seit Tschesche (7), Ruzicka (8), Jacobs (9) u. a., daß nicht alle Saponine in ihrem chemischen Gefüge gleich gebaut sind, wenn sie auch vielfach gemeinsame Eigenschaften haben, sondern daß man 2 große Gruppen unterscheiden muß:

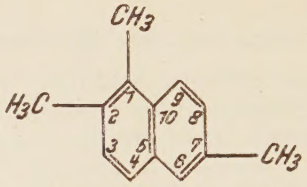
1) eine Gruppe von Saponinen, deren Hydrierungsprodukt bei der Selenhydrierung Methylcyclopentanoperhydrophenanthren, also das Grundskelett des Cholesterins und der Sterine ist (Formel 1). Als Beispiel dieser Gruppe nennen wir Digitonin.

2) die zweite Gruppe von Saponinen sind die Triterpenoidsaponine, ihr Hydrierungsprodukt ist Sapotalin, ein 1,2,7-Trimethyl-

naphtalin (Formel 2). Als Vertreter dieser Gruppe suchten wir zu unseren Versuchen das Guajakrindensaponin aus, auf Grund seiner relativ geringen Giftigkeit auf weiße Mäuse bei subcutaner Injektion.



1. Cyclo-pentano-perhydro-phenanthren.



2. Sapotalin = 1, 2, 7-Trimethylnaphtalin.

Kofler meinte, daß alle bis 1927 bekannten, und in der Natur vorkommenden Sterine sich den Saponinen gegenüber ebenso verhalten wie das Cholesterin. Nach den neueren Erkenntnissen trifft das für heute nicht mehr zu, nach Tschesche ist es nämlich so, daß im allgemeinen nur diejenigen Alkohole der Cholangruppe mit den Saponinen, insbesondere mit Digitonin schwer lösliche Molekülverbindungen eingehen, bei denen das Grundskelett der Sterine (Formel 1) vorliegt und die zweitens eine OH-Gruppe an C_3 in cis-Stellung zu der Methylgruppe an C_{10} besitzen; trans-Isomere fallen nicht (vergl. Formel 7 u. 8). Diese Tscheschesche Regel gilt nur für die Saponine der Cholangruppe, die ja das Cholesteringrundskelett (Formel 1) aufweisen, dagegen nicht für die zweite Gruppe der Triterpenoidsaponine. Wir können also voraussagen, mit welchen Sterinen das Digitonin fallen wird und möchten nun wissen, ob zwischen Digitonin und den Sexualhormonen eine unlösliche Verbindung entstehen kann. Wir sind uns aber dabei im Klaren, daß die folgenden Überlegungen noch nichts über einen etwaigen Entgiftungsvorgang zwischen den Saponinen insbesondere Digitonin einerseits und den Sexualhormonen andererseits aussagen, da eine Fällung im chemischen Sinne für eine physiologische Entgiftung nicht vorhanden zu sein braucht. Es soll also der folgende Abschnitt nur ein Beispiel über die Einwirkung von Saponinen auf bestimmte Sterine sein; oder anders ausgedrückt, daß Beziehungen zwischen Saponinen und Sexualhormonen auch in chemischer Hinsicht denkbar erscheinen.

Wenn wir uns die Konstitutionsformeln (nach Butenandt [10]) kurz zusammenstellen, so haben wir die Östrongruppe der weiblichen Sexualhormone und die Androsterongruppe der männlichen Hormone. Bemerkt sei, daß die Stereoisomerieverhältnisse im Formelbild nicht zum Ausdruck kommen, bei einigen sind sie nach Dannenbaum (11) eingezeichnet.

A) Östrongruppe.

1) Östron C_{18} H_{22} O_2 (Formel 3)
2) Östradiol C_{18} H_{24} O_2 (Formel 4)
3) Östriol C_{18} H_{24} O_3 (Formel 5)
4) Equilin C_{18} H_{20} O_2 (Formel 6)
5) Equilenin C_{18} H_{18} O_2 (Formel 7)

B) Androsterongruppe.

1a) Androsteron C_{19} H_{30} O_2 (Formel 8)
fällt nicht mit Digitonin

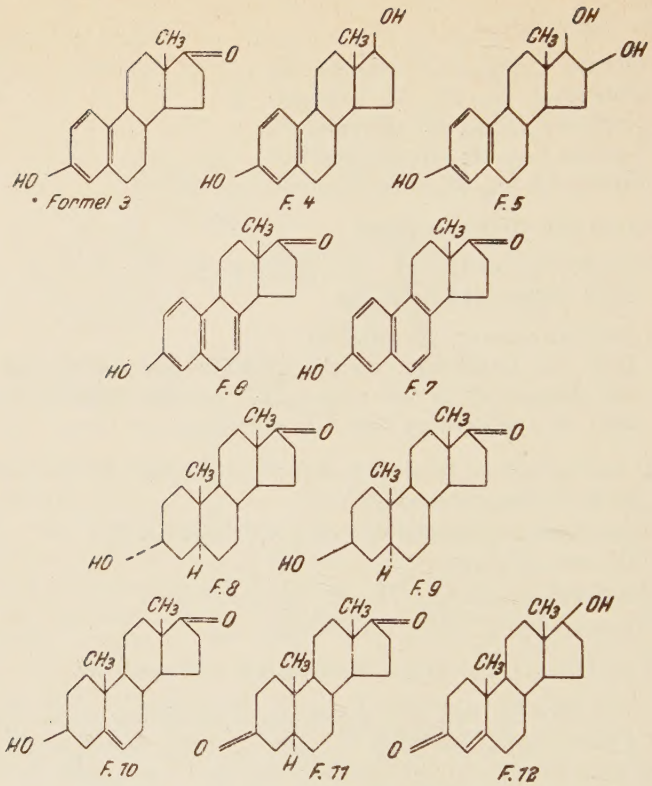
1b) Isoandrosteron (Formel 9)
fällt mit Digitonin, da die OH-Gruppe relativ zur Ebene des Ringes A gleich angeordnet ist wie beim Cholesterin, also in cis-Stellung zur CH_3-Gruppe um C_{10}.

Die weiteren Isomere interessieren uns nicht, da sie biologisch so gut wie unwirksam sind.

2) Dehydroandrosteron C_{19} H_{28} O_2 (Formel 10)
fällt mit Digitonin.
3) Androstandion C_{19} H_{28} O_2 (Formel 11)
4) Testosteron C_{19} H_{28} O_2 (Formel 12)

B 3+4 fallen nicht unter die Regel von Tschesche

Bei den Formeln fanden nur diejenigen Aufnahme, deren Vorkommen im Organismus erwiesen zu sein scheint. Synthetische Stoffe oder Abkömmlinge obiger Stoffe sind trotz etwaiger östrogener Wirksamkeit nicht berücksichtigt.



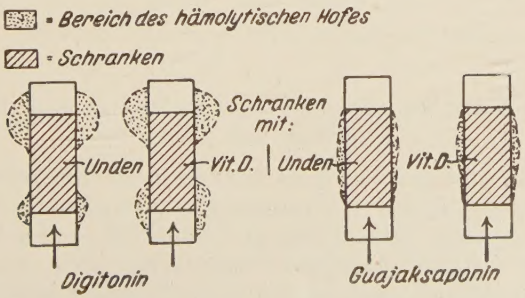
Wenn wir die Tscheschesche Regel auf obige Formelbilder anwenden, so ergibt sich, daß nur wenige der Sexualhormone (nämlich F. 9 und F. 10) mit Digitonin fallen würden, da bei den übrigen Stoffen Ring A und Ring B in trans-Stellung verbunden ist, und nach Tschesche nur die cis-Isomere fallen.

II. Hämolyse.

Im Reagensglasversuch gibt Digitonin mit Cholesterin, beides in alkoholischer Lösung, einen weißen Niederschlag, den das Guajaksaponin mit Cholesterin nicht liefert. Uns würde nun interessieren, ob diese beiden Saponine mit dem Sexualhormon oder anderen Sterinen fällt. Dies im Reagensglas zu prüfen war uns nicht möglich, da uns nur geringe Mengen des Brunsthormons in ganz gering konzentrierten Lösungen zur Verfügung standen. Wir wählten zur Anreicherung eine Methode, mit der Kofler, Fischer und Newessely (12) noch ganz geringe Mengen von Saponin nachwiesen.

Sie hängten einen Filtrierpapierstreifen in ein Schälchen mit Saponinlösung und ließen von unten her den Streifen kapillarisieren; der trockene Streifen wurde in Blutgelatine eingelegt, dann zeigte sich ein hämolytischer, heller Bezirk, der besonders am oberen Ende des Streifens recht breit war, während er unten sogar nahezu fehlen konnte, da sich das Saponin im oberen Teil des Streifens stark anreicherte. In einem Filtrierpapierstreifen schalteten sie nun vor der Kapillarisation eine Cholesterinschranke ein, die sie durch Auftropfen (etwa 3 cm vom unteren Rand des Streifens entfernt) einer Lösung von Cholesterin in 96% Alkohol herstellten. Das untere Ende des Streifens ließen sie nun in Saponinlösung eintauchen und von unten her kapillarisieren. Dann hielt die Schranke das Saponin zurück, wenn sie nun den getrockneten Filtrierpapierstreifen in Blutgelatine einlegten, so zeigte sich am unteren Ende Hämolyse, während oben manchmal keine Hämolyse zu sehen war. Jedoch ist die Verteilung des Cholesterins immer ungleichmäßig, am reichlichsten ist es aber am oberen und unteren Teil der Schranke vorhanden. Reichte nun das Cholesterin am unteren Ende der Schranke zur Bindung des Saponins nicht aus, so war auch hier noch ein hämolytischer Hof. Reichte der obere Rand der Schranke auch noch nicht zur Bindung des Saponins aus, dann war auch hier ein zweiter Hämolysebezirk, der aber offenbar kleiner war wie am unteren Ende der Schranke. Zwischen beiden Höfen war im letzteren Falle nur ein schmaler hämolytischer Saum zu sehen.

Wir wandten nun diese Methode an, jedoch nicht mit Cholesterinschranken, sondern indem wir einmal aus Vitamin D, das zweite Mal aus Unden uns solche Schranken bereiteten. Unden (Follikelhormon von I. G. Farben) wurde also mit Äther gemischt, 3 cm vom unteren Ende entfernt auf einen Filtrierpapierstreifen aufgetropft und getrocknet. Kristallisiertes Vitamin D wurde in Äther gelöst und dann ebenso vorgegangen. Die getrockneten Streifen, die nunmehr mit Schranken versehen waren, wurden mit dem unteren Ende 24 Stunden lang einmal in Digitonlösung (125 mg%), das andere Mal in Guajaksaponinlösung (500 mg%) eingetaucht. Dann ergab sich nach Trocknen und Einlegen in Blutgelatine folgendes Bild:



Zu bemerken ist, daß Digitonin sowohl wie Guajaksaponin bei einem Kontrollversuch stark hämolytisch wirkten. Ebenso wurde nachgewiesen, (auch mit der Filtrierstreifenmethode) daß unsere Unden- und die Vitamin D-Schranke nicht hämolysierten.

Digitonin und Guajaksaponin zeigen demnach ein gegensätzliches Verhalten. Wir wissen, daß Vitamin D und das weibliche Sexualhormon mit Digitonin wohl keinen und erst recht mit Guajaksaponin keinen Niederschlag geben. Wäre es zu einer unlöslichen Verbindung der beiden Sterine mit Digitonin gekommen, so hätte die Schranke das Digitonin zurückhalten müssen, oder doch wenigstens teilweise binden müssen. Das Digitonin hat sich aber ohne Rücksicht auf die Anwesenheit von Unden oder Vitamin D so verhalten, wie beim leeren Filtrierpapierstreifen, nämlich an den Enden der Papierstreifen zeigte sich eine Anreicherung besonders im oberen Teil, denn hier war der hämolytische Bezirk breiter als unten. Anders verhielt sich das Guajaksaponin: an den Enden der Streifen zeigte sich keine Anreicherung, auch nicht an den Enden der Schranken, hier war keine Hämolyse eingetreten. Dagegen war im Bereich der Schranke ein schmaler, heller und durchsichtiger Hämolysesaum sichtbar.

Wir müssen aus diesen Versuchen schließen, daß sich das Digitonin den angewandten Sterinen gegenüber anders verhält als das Guajaksaponin und unter Mitwürdigung der schon angeführten Gründe waren daher für unsere Versuche gerade wegen ihrer merkwürdigen Unterschiede beide Stoffe sehr gut geeignet. Eine Erklärung für dieses gegensätzliche Verhalten bei dem oben mitgeteilten Hämolyseversuch zu geben, ist sehr schwierig, man möchte glauben, daß zwischen dem Guajaksaponin und dem Vitamin D bezw. dem Unden irgend etwas vor sich gegangen sein muß, zumal das Fehlen eines hämolytischen Hofes am unteren Teil des Papierstreifens leicht dadurch erklärt werden kann, daß der Streifen zu tief in die Saponinlösung eintauchte, und daher keine Möglichkeit war im untersten Teil des Streifens durch Verdunsten von Flüssigkeit (Aquadest.) eine Anreicherung der Saponins zu erzielen. Das Ergebnis des Hämolyseversuches besteht also darin, daß Digitonin in vitro wohl keinen Einfluß auf das Unden haben wird, während bei Guajaksaponin ein solcher immerhin möglich erscheint.

III. Einfluß der Saponine auf das Cholesterin und das Körpergewicht am Tier.

Pohl (13) gibt an, daß nach wiederholter subcutaner Injektion von 0,01 gr Solanin bei Kaninchen die antihämolytische Wirkung des Serums anstieg. Daraus zog er den Schluß, daß wohl eine Vermehrung des Serumcholesterins erfolgt sein müsse. Kobert (5) bestätigt diesen Befund, obwohl er andere Saponine benützte, Wacker

und Hueck (14) konnten ebenfalls die Schutzkraft des Serums gegenüber Saponinhämolyse durch Digitonin vermehren. Sie beobachteten aber unter anderen Bedingungen auch eine Abnahme der Schutzkraft des Serums gegen Saponinhämolyse. Dies deuteten sie als eine Verringerung des freien Cholesterins im Serum infolge Bindung des letzteren an Saponin. Bei sehr hohen Dosen fiel die hämolysehemmende Eigenschaft des Serums stark ab, dabei war auffallend, daß die Nebenniere an Cholesterinestern fast völlig verarmte. Bei Dosen. die eine Erhöhung der Schutzkraft des Serums gegen Saponinhämolyse, also eine Hypercholesterinämie, zur Folge hatten, zeigte sich auch reichlicher Cholesterinestergehalt der Nebennierenrinde. Lasch (15) sah beim Kaninchen durch Injektionen von Saponin. pur. albiss. „Merck" eine Steigerung des Serumcholesterins bis auf 200%. Kollert, Kofler und Susani (16) beobachteten bei rasch hintereinander folgenden Injektionen Vermehrung des Cholesterinspiegels im Blut, nach einiger Zeit jedoch ein Absinken desselben.

Beim Elatiorsaponin beobachteten Kollert und Grill (17) zuerst eine Hypercholesterinämie für 8—12 Tage, darauf folgte regelmäßig eine Periode mit vermindertem Serumcholesteringehalt. Wacker und Hueck (18) fanden nach Injektion von Digitonin sowohl freies wie gebundenes Cholesterin ansteigen, während Kollert, Kofler und Susani ebenfalls bei einem Kaninchenversuch nur den Gehalt an gebundenem Cholesterin ansteigen sahen, während das fre ie Cholesterin im Serum ganz erheblich abnahm. In allen vorher aufgeführten Arbeiten war kein Unterschied zwischen freiem und gebundenem Cholesterin gemacht.

Es steigt also nach Injektion von Saponinen der Serumcholesterinspiegel (vielleicht dadurch, daß große Mengen an gebundenem Cholesterin vorhanden sind); darauf scheint eine Periode der Hypocholesterinämie zu folgen.

Das Körpergewicht.

Kleine Dosen Primulasäure oder Elatiorsaponin führten nach Kollert zu keiner Abmagerung der Tiere, größere Dosen dagegen hatten Gewichtssturz zur Folge. Die reaktive Hypercholesterinämie soll mit dem Tiefstand des Gewichtes zusammenfallen.

Eigene Versuche.

Gang der Versuche.

Da uns kein eigener Mäusestamm zur Verfügung stand, wurden weibliche Tiere, die einen verhältnismäßig geregelten Zyklus zeigten, ausgesondert und zu den Versuchen verwandt. Der Scheidenabstrich wurde täglich mit der ausgeglühten Platinöse gemacht

und auf dem Objektträger nach Pappenheim gefärbt. In Übereinstimmung mit Allen und Heape (19) wurden die einzelnen Brunststadien wie folgt bezeichnet:

1) Östrus, dann durften nur Schollen (verhornte Epithelien) vorhanden sein.

2) Diöstrus = Ruhestadium der Vagina, in diesem Falle ist das Abstrichbild ausgezeichnet durch das Vorhandensein von Leucocyten sowie Schleim und wenig kernhaltigen Epithelien.

3) Proöstrus als das Stadium vor Beginn der Brunst (Östrus) enthält überwiegend kernhaltige Epithelien, dabei können vereinzelt noch Leucocyten und schon einige Schollen vorhanden sein.

4) Metöstrus, das Stadium, welches der Brunst folgt, zeigt noch reichlich Schollen, aber daneben in zeitlich zunehmendem Maße Leucocyten, welche den Übergang zum Ruhestadium ankündigen.

Wir haben nochmal ein Bild, welches offenbar zwischen Proöstrus und Östrus lag, als Proöstrus — Östrus bezeichnet und als Brunst mitgewertet. Es wurden geprüft das Digitonin und das Guajakrindensaponin, beide von Firma Merck.

I. Versuche mit Digitonin.

A) An der erwachsenen weiblichen Maus.

Die subcutan verabreichten Dosen waren mit Ringerlösung soweit verdünnt, daß sie leicht vertragen wurden, und möglichst keine Nekrosen in der Haut verursachten. Die einzelnen Mäuse erhielten an Digitonin:

Maus 1—4: bis zum 25. Tag 0,4 mg pro die, vom 26.—37. Tag 2 × 0,4 mg pro die, Absetzen der Injektionen am 38. Tag.

Maus 5—7: täglich 1 mg bis zum 15. Tag, dann Aufhören.

Maus 8—9: täglich 0,02 mg bis zum 41. Tag.

Bei nahezu allen Tieren zeigte sich eine gewisse östrushemmende Wirkung, wenn man die verschieden lange Dauer und die verschieden langen Intervalle vor den Injektionen bei den verschiedenen Tieren mitberücksichtigt, d. h. das eine oder andere Tier hatte vor Beginn der Injektionen ausgesprochenere und länger dauernde östrale Zustände, mit oft kürzeren Intervallen wie ein entsprechendes Vergleichstier. So kann man als Beispiel das Tier Nr. 5 ansehen, bei dem die meisten typischen Digitoninwirkungen, wie wir sie an unserem Materal beobachten konnten, zum Ausdruck kommen; wenn auch bei Maus Nr. 6 die östrushemmende Wirkung mehr in Erscheinung tritt. Allgemein kann man sagen, daß kleine Dosen relativ stärkere östrushemmende Wirkung hatten (s. Maus Nr. 8).

Durch die Injektionen wurde der Zyklus unregelmäßig, die Intervalle gegen die Norm verlängert, und der Östrus in seiner Dauer verkürzt. Kurz nach Beginn der Injektionen boten die Tiere oft ein östrales Bild, dessen Dauer verlängert erschien. Nach Absetzen der Injektionen war auffällig, daß nahezu alle Tiere mit einem Spontanöstrus von meist übernormaler Dauer reagierten. In der Folge wurde der Zyklus nicht mehr regelmäßig aufgenommen, bei einem großen Prozentsatz blieb die Brunst für dauernd aus (vergl. Maus Nr. 6), bei anderen war sie unregelmäßig (Maus Nr. 5) und bei Maus Nr. 9 ergab sich ein Daueröstrus von 35 Tagen, der nur durch kurze Intervalle von 2—3 Tagen Dauer unterbrochen war, während deren es aber nie zu einem diöstrischen Zustand kam, sondern höchstens für einen Tag zum Proöstrus und auch hier waren immer noch verhältnismäßig viele Schollen vorhanden.

Aus den Gewichtskurven ergab sich kein wahrnehmbarer Zusammenhang mit dem Zyklus.

Maus Nr. 5.

Injektionen: DDDD
Abstrich: ÖÖ——————ÖÖ——————ÖÖÖ——————ÖÖÖ————
Fortsetzung:
Injektionen: DDDDDD DDD DDD
Abstrich: ÖÖÖÖ——————ÖÖ——

Fortsetzung:
Injektionen: GG
Abstr.: ÖÖÖÖÖÖ——————ÖÖ——Ö——————————
————————

Maus Nr. 6.

Inj.: DDDDDDDDDDDDDDDD
Abstr.: Ö——————————öÖÖö——————————————
Fortsetzung:
Abstrich: —————————————— —————————————— usw.

Maus Nr. 8.

Injektionen: ddddddddddddddddddddddddddddddddddd
Abstr.: ÖÖö--------ö----------
Fortsetzung:
Abstrich: ————————— —öö———

Maus Nr. 9.

Inj.: ddddddddddddddddddddddddddddddddddddddddd
Abstr.: ÖÖ--------ÖÖÖö----------ö———ÖÖ————
Fortsetzung:
Abstrich: ÖÖÖÖööööÖÖÖÖÖö—ö

Forts.:
Injektionen: GG G
Abstr.: ÖÖööÖÖÖöö—ÖÖÖÖö—ÖÖÖÖö————ÖÖö—— ——
Fortsetzung:
Injektionen: CCCCCC
Abstrich: ————————ÖÖö——

Maus Nr. 10.

Inj.: GG
Abstr.: ö————————ÖÖÖ————————ÖÖÖ——
Fortsetzung:
Injektionen: GGGGGGGGGGGGG RR
Abstrich: ——————————————Ö————ÖÖÖÖÖÖ

Forts.:
Inj.: RRRRR
Abstr.: ÖÖÖÖöö——————öö————öÖöö

Maus Nr. 11.

Injektionen:
Abstr.: ÖÖÖ————————Ö———— ——ÖÖ————————
Fortsetzung:
Injektionen: GGGGGGGGGGGGG
Abstrich: —ÖÖ————————Ö——

Forts.:
Inj.: CC CC
Abstr.: ——————————————————Öö
Fortsetzung:
Injektionen:
Abstrich: ——————————

Maus Nr. 13.

Inj.: GGGGGGGGGGGGGGG GGGGGGGGGGGGGGG
Abstr.: —ÖÖ———————— ö ——————————————————
Fortsetzung:
Inj.: GGGGGGG
Abst.: ————————ö——————————————öÖÖÖÖ

Forts.:
Injektionen:
Abstr.: ——————————————————————————
Fortsetzung:
Inj.: CCC CC
Abstrich: ——————öÖÖÖÖÖÖö————————ÖÖö—

Jedes Schriftzeichen bedeutet einen Tag Dauer des betreffenden Abstrichbildes.

Ö bedeutet daher einen Östrus von einem Tag Dauer,
ÖÖ = Östrus von 2 Tagen Dauer,
ö = Proöstrus — Östrus oder Metöstrus,
— = Diöstrus oder Proöstrus.

In der Querzeile hinter „Injektionen" ist genau senkrecht über dem betreffenden Tag des Abstriches das jeweils gespritzte Mittel angegeben, dabei bedeutet:

D = Digitonin in starker Dosis,
d = Digitonin in schwacher Dosis,
G = Guajakrindensaponin,
C = Cholesterin in öliger Lösung,
R = Redoxon.

In der folgenden kurzen Zusammenstellung sei die Wirkung des Digitonins auf den Zyklus durch Prozentangaben dargestellt, dabei ist aber zu berücksichtigen, daß letztere bei der geringen Zahl der Tiere nicht als genau anzusehen sind, sondern sie sollen nur einen leicht zu überblickenden Vergleichsmaßstab untereinander abgeben. Als unregelmäßiger Zyklus ist dabei bezeichnet, wenn der Östrus in zeitlich verschiedenen Intervallen im Vergleich zum vorher üblichen Zyklus auftrat. + bedeutet, daß der Unterschied
(—)
nicht so sehr in die Augenspringend ist; — dagegen eher eine Nei-
(+)
gung zum Negativen; / = nicht verwertbar aus irgend einem Grunde, also z. B. zu früher Eintritt des Todes.

Unregelmäßigen Zyklus nach Digitoningaben hatten:

Nummern der Tiere:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	= nahezu 100%
				(—)	(—)					

Während der tägl. Injektionen war der Östrus gehemmt bei:

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	+	+	+	—	—	+	+	+	+	= ca. 80%
		(—)	(—)		(+)					

Östrus war ganz unterdrückt bei:

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	—	—	—	—	—	+	—	+	—	= ungefähr 20%
	(+)	(+)				(+)	(—)			

Einen Östrus (meist verlängert) nach Injektionsbeginn hatten:

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	—	—	+	+	+	—	+	+	+	= ca. 60%
		(+)	(—)			(+)		(—)		

Intervall nach Digitoningaben verlängert bei:

Nummern der Tiere:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	+	+	+	—	+	+	+	+	+	= ca. 90%
		(—)	(—)	(+)	(—)			(—)		

Spontanöstrus nach Aufhören der Injektionen mit relativ verlängerter Dauer hatten:

Nr. 1 2 3 4 5 6 7 8 9
/ + + + + — / + + = ca. 86%

B) Versuche an der kastrierten Maus.

Es wurde nun versucht, ob das Digitonin etwa einen direkten Einfluß auf das weibliche Sexualhormon hat. Als brunstauslösendes Mittel wurde Unden gewählt. Weder in vitro noch in vivo hatte Digitonin einen wesentlichen Einfluß auf Unden. Vielleicht war bei den ersten beiden Versuchen (s. folgende Tabelle) eine kleine Verstärkung der östrogenen Wirkung vorhanden; aber sicher nicht, wenn wir Unden und Digitonin vorher gemischt, injizierten. In der Tabelle ist das der Brunst am nächsten kommende Stadium für jede Maus in Spalte 5 eingetragen. Abkürzungen: Ö = Östrus, ö = Proöstrus-Östrus, P = Proöstrus.

Wir injizierten zuerst 2 ME auf einmal, trotzdem wiesen die Kontrolltiere noch keinen ausgeprägten Östrus auf, erst wenn wir 3 ME auf einmal gaben, konnten wir mit Sicherheit ein Vollbrunstbild auslösen. Dieselbe Wirkung erzielten wir, wenn wir an 3 aufeinander folgenden Tagen je nur ½ ME verabreichten, oder an 2 aufeinander folgenden Tagen je 1 ME gaben. Dieses ist bei Betrachtung der Undendosen zu berücksichtigen, wir suchten natürlich bei unseren Kontrollen möglichst Vollbrust zu erhalten. Da aber unter einer ME die Hormonmenge zu verstehen ist, welche bei kastrierten Mäusen in 80% der Fälle, auch dann nur, wenn die 1 ME fraktioniert gegeben wird, brunstauslösend wirkt, so kann man verstehen, daß wir zur Vollbrunst 3 ME auf einmal geben mußten, damit zugleich die Fehlerbreite obiger 80% möglichst ausgeschaltet war.

	Zahl der Tiere	mg Digit. pro die	Unden	Stadien	Ergebnis
I. Versuch:	4	2x0,4	2 ME	P,P,P,Ö	= 25% Ö.
Kontrolle:	4	——	2 EM	P,P,P,P	= 0% Ö.
II. Versuch:	3	2x0,4	1,5 ME	ö,P,P	= ca. 25 Ö.
Kontrolle:	4	——	1,5 EM	P,P.D.P	= 0% C.
III. Versuch	4	2x0,4	3 ME	Ö,ö,Ö,Ö	=ca 100%Ö.
Kontrolle:	4	——	3 ME	Ö.Ö.Ö.Ö	= 100% Ö.
IV. Versuch:	4	2x0,25+ in vitro	2x1 ME gemischt	Ö,Ö,Ö,Ö	= 100% Ö.
Kontrolle:	3	——	2x1 ME	Ö,Ö,Ö	= 100% Ö.

Aus den Versuchen unter A und B geht hervor, daß die östrushemmende Wirkung des Digitonins nicht auf direkter Einwirkung beruhen kann. Theoretisch war das auch nicht zu erwarten, wenigstens nicht in chemischem Sinne durch Fällung (Vergl. S. 6).

II. Versuche mit Guajaksaponin.

A) An der erwachsenen weiblichen Maus.

2 Versuchstiere Nr. 5 und Nr. 9, bei denen es nicht gelang, den bestehenden Zyklus durch Digitonin vollkommen zu unterdrücken (vergl. Brunstbilder S. 11), erhielten innerhalb von 4 Tagen Guajakstöße subcutan in Höhe von insgesamt 7 mg Guajaksaponin, das entspricht etwa ⅓ der tödlichen Dosis. Beide Versuchstiere bekamen innerhalb von 4 Tagen nur noch einen, und zwar abnorm kurzen Östrus von 1 bezw. 2 Tagen Dauer. Nr. 9 war die oben erwähnte Maus, die nach Aufhören der Digitonininjektionen mit jenem riesigen Daueröstrus reagierte. Außer dieser einen Östruszacke zeigte aber keine der beiden Mäuse ein weiteres Mal auch nur annähernd ein Brunstbild. Bei 3 Tieren Nr. 10, 11, 12, (siehe S. 11 + 12) die 2 × täglich 0,1 mg während 14 Tagen erhielten, blieb der Östrus für diese 2 Wochen aus, nach Aufhören der Injektionen hatte Maus Nr. 10 einen verstärkten Östrus (vielleicht unter Einfluß des Redoxons), späterhin wieder normalen Zyklus, wenn dabei auch die Brunstdauer kürzer war als vor den Injektionen. Nr. 11 hatte nach Aufhören der Injektionen auch eine kleine eintägige Östruszacke, worauf sie etwa 1 Monat überhaupt keinen Östrus wieder aufwies. Maus Nr. 12 blieb, eine Anfangsöstruszacke ausgenommen, über 2 Monate östrusfrei. 2 Versuchstiere Nr. 13 (siehe S. 12) und Nr. 14 erhielten 2 mg Guajaksaponin pro die. Auch wieder die anfängliche Östruszacke bei beiden, bei der einen in der Folgezeit noch einen eintägigen Proöstrus-Östruszustand, dann 1 Monat lang keinen Östrus. Eines der Tiere starb nach Ablauf dieser Zeit, das andere Mäuschen hatte nach Aufhören der Injektionen noch einen östralen Ausstrich, worauf auch sie für die Dauer von nahezu 1½ Monaten keine Brunst mehr erkennen ließ.

Östrushemmende Wirkung des Guajak bei:

Tier Nummer:	5	9	10	11	12	13	14		
	+	+	+	+	+	+	+	=	100%

Vollkommener Östrusausfall (von der ersten Zacke kurz nach Beginn der täglichen Injektionen abgesehen) bei:

Nr.	5	9	10	11	12	13	14		
	+	+	+	+	+	—	+		
				(—)	(—)	(+)	(—)	=	ca. 86%, nahezu ausnahmslos

Östruszacke kurz nach Beginn der Injektionen:

Nr.	5	9	10	11	12	13	14	
	+	+	/	+	/	+	+	
							(—)	= nahezu 100%

(10 und 12 sind nicht gewertet, da der Beginn der Injektionen auf die Zeit des Östrus fiel)

Einen Östrus nach Aufhören der Injektionen zeigten:

Nr.	5	9	10	11	12	13	14	
	+	+	+	—	—	+	+	
				(+)		(—)	(—)	= ca. 70%

Östrus blieb auch nach Aufhören der Injektionen (die erste Brunst ausgenommen) weg bei:

Nr.	5	9	10	11	12	13	14	
	+	+	—	+	+	+	+	= 86%

Bei Maus Nr. 9, 11, 12 und 14, außerdem bei einem geeigneten Vergleichstier, das seit langer Zeit keinen Östrus mehr hatte, versuchten wir durch Cholesteringaben (subcutan in öliger Lösung) einen Östrus zu erzwingen. Unser Cholesterin (von der Firma Merck) an sich war nicht östrogen, das bewies die Kontrollmaus, die keine Brunst bekam. Wir befinden uns dabei auch in Übereinstimmung mit Rondoni, Carminati und Corbellini (20), die ebenfalls nachgewiesen haben, daß Cholesterin an sich unwirksam ist. Drei der Tiere erreichten in kurzer Frist einen Östruszustand, nur eine der Versuchsmäuse versagte, aber auch sie hatte einzelne Schollen, außerdem litt sie an Eingeweidewürmern und starb nach kurzer Zeit, sodaß sie eigentlich nicht als negativ gewertet werden kann.

B) Guajakversuche an der infantilen Maus.

	Zahl der Tiere	mg Guajak pro die	Unden	Erreicht. Stadium	Dauer d. Ö.	Ergebnis
I. Versuch:	4	2,5	3x $^1/_2$ ME	Ö,Ö,Ö,Ö	2 Tage	= 100% Ö. 2 Tage
Kontrolle:	4	——	3x $^1/_2$ ME	Ö,Ö,ö,ö	1—2 „	= 100% 1,5 T.
II. Versuch:	4	2,5 mg + in vitro gemischt	3x $^1/_2$ ME	Ö,Ö,Ö,ö	1 Tag	= 100% 1 Tag

Aus der Tabelle geht hervor, daß Injektionen von Guajakrindensaponin (2 Tage Vorbereitung damit) die Wirkung des Undens zu fördern scheint. Es sieht aber so aus, als ob ein deutlich wahrnehmbarer Einfluß auf eine etwa geänderte Undenwirkung nicht vorhanden ist, wenn man Unden und Guajak vor der Infektion mischt.

Bei Versuch II ist zu berücksichtigen, daß die Dauer des Östrus gegenüber den Kontrollen wohl kürzer ist, daß aber dies aufgewogen wird dadurch, daß bei II ein reiner Östruszustand mehr vorliegt als bei den Kontrolltieren.

C) Guajaksaponin an der kastrierten Maus.

	Zahl der Tiere	Guajak mg pro die	Unden	Erreicht. Bruststadium	Dauer Tage	Ergebnis
I. Versuch:	3	2x 0,5	2 ME	ö,P,P	1	
Kontrolle:	4	——	2 ME	P,P,D,P	1	
II. Versuch:	3	2x 0,5	1,5 ME	D,P,P	2	
Kontrolle:	4	——	1,5 ME	P,P,D,P	1 +	
III. Versuch:	3	2x 0,5	3 ME	ö,O,O	1	= 100% O. 1 Tag
Kontrolle:	3	——	3 ME	O,O,O	1	= 100% O. 1 Tag
IV. Versuch:	3	2x 2,5 mg + 2x $^1/_2$ ME in vitro gemischt		O,O,O	1,5	= 106% O. 1,5 T.
Kontrolle:	4	——	2x $^1/_2$ ME	O,O,O,O	1,5	= 100% O. 1,5 T.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß bei I und II evtl. eine Förderung der Undenwirkung vorliegt. III ergibt nichts Positives. IV soll wiederum beweisen, daß das Guajaksaponin in vitro auf das Unden nicht einwirkt; wobei aber zu berücksichtigen ist, daß Unden sowohl wie Guajak nur in starken Verdünnungen vorliegen, mit anderen Worten, der angegebene Versuch IV soll nichts über eine chemisch mögliche Verbindung aussagen; würde zwischen Guajak und Unden eine unlösliche Verbindung möglich sein, so käme es doch nicht zu einem Niederschlag, da das Löslichkeitsprodukt viel zu gering ist.

III. Weitere Versuche an der kastrierten und an der infantilen Maus.

Bei einigen Versuchen, die anschließend mitgeteilt seien, gingen wir verschiedene Wege:

1) Ausgehend von Doisy (21), (ebenso Biedl [22]), der 1928 ein wasserlösliches, brunsterzeugendes Hormon gewann, von dem er behauptete, es sei sehr leicht oxydabel, versuchten wir, ob durch Oxydation im Körper etwa eine Entgiftung des Undens erzielt wird. Für diese Versuche wählten wir zunächst Stoffe, die als indirekte Oxydationsmittel anzusprechen sind, Hydrochinon, Methylenblau und Natrium nitrosum.

Bei allen 3 Stoffen fand sich an der kastrierten Maus laut Tabelle keine Einwirkung auf das Unden, ob wir nun jeweils beide Stoffe getrennt oder vorher im Glase miteinander vermischt, injizierten.

Auch an der infantilen Maus erhielten wir nicht den beabsichtigten Effekt der Östrushemmung, wenn wir Unden zuführten, denn es trat trotzdem Östrus auf.

Als weiteres Oxydoreduktionssystem versuchten wir Detoxin, dessen wirksames Prinzip nach Angaben der Herstellerfirma der wechselseitige Übergang des Cysteins in Cystin zugrunde liegen soll. Hier erhielten wir an der infantilen Maus eine geringe östrushemmende Wirkung, das Ergebnis liegt aber in Anbetracht der individuellen Verschiedenheit der Versuchstiere einerseits und der Kontrolltiere andererseits wohl innerhalb der Fehlergrenze.

Überraschend waren dagegen die Ergebnisse der Versuche mit Kaliumpermanganat, also ein direktes Oxydationsmittel. Es zeigte sich hierbei nicht nur eine östrushemmende, sondern auch eine (mit Ausnahme eines Tieres) geradezu östrusverhindernde Wirkung, ob wir nun das Kaliumpermanganat vor der Injektion mit Unden mischten, oder ob wir beide Stoffe für sich allein injizierten. Für letztere Injektionen wählten wir natürlich zwei verschiedene Injektionsstellen, also Rücken und Bauch der Maus.

2) Es ist bekannt, daß chronische Thalliumvergiftungen zum Erlöschen der Brunst führen, sei es wie Buschke (23) meint, durch Degeneration der Eierstöcke oder sonstige Umstände. Wir wollten nun sehen, ob Thalliumacetat auch Wirkung in östrushemmendem Sinne entfaltet, wenn wir es in hohen Dosen an der kastrierten und an der infantilen Maus zusammen mit Unden injizierten. In beiden Fällen war keine Östrushemmung zu finden, an der kastrierten Maus eher eine Förderung der Undenwirkung. Man könnte daraus schließen, daß die Eierstöcke für den Östrusausfall bei chronischer Thalliumvergiftung verantwortlich sind.

3) Butenandt (10) schreibt, daß Brunsthormon in Glycerin gelöst unwirksam sei. Er vermutet, daß „sehr verschlechterte Resorptionsverhältnisse" der Grund wären. Dieser Vermutung widerspricht unser Versuch an der kastrierten Maus scheinbar, denn wir fanden Glycerin bei allen Versuchen mit Unden, östrusfördernd. Bei Betrachtung der Dosen fällt aber auf, daß wir unsere Undendosen nicht auf 3 Tage verteilt gaben, sondern in einem Falle 3 ME an einem Tage. Liegt also nun eine Hemmung der Resorption des Undens durch Glycerin vor, so wäre der Effekt derselbe, wie wenn wir die 3 ME auf 3 Tage verteilt gegeben hätten, d. h. es müßte gegenüber den Kontrolltieren eine bessere Wirkung des Undens erzielt sein, wie es ja auch bei unserem Versuch der Fall ist. Das Ergebnis (Glycerin war 1 : 10 verdünnt) spricht also nicht gegen die obige Vermutung Butenandt's, sondern bestätigt eher seine Auffassung.

4) Vom Östron wissen wir, daß seine Wirksamkeit sich durch Reduktion des 17-ständigen Carbonyls zur sekundären Oxygruppe erheblich erhöht. Wenn nun im Unden verhältnismäßig große

Mengen von Östron enthalten wären, könnte man durch Reduktion evtl. eine Erhöhung der Wirksamkeit erzielen. Dieses versuchten wir mit l-Ascorbinsäure zu erreichen, zumal andere Autoren von der l-Ascorbinsäure Einflüsse auf den Östrus gesehen zu haben glaubten.

Die Ergebnisse an kastrierten, wie auch an infantilen Mäusen sind recht widerspruchsvoll, so daß wir glauben, daß überhaupt kein Einfluß auf das Unden vorlag. Diese „Ergebnisse" deuten vielmehr die Grenze der Fehlerbreite der angewandten Methoden an.

5) Bei den verabreichten Dosen von Alkohol konnten wir eine östrusfördernde Wirkung bei der infantilen Maus feststellen.

Versuche an der kastrierten Maus.

	Zahl der Tiere	mag Dosis	Unden in ME	Erreicht. Stadium	Tage Dauer	Ö.gehemmt —. gefördert +.
1. Hydro. chinon	2	2x 1 +2x 1 ME		ö,Ö	1	
2. Methylenblau	2	2x10 +2x 1 ME		ö.Ö	1	
3. Natr. nitros.	3	2x0.5 +2 x1		ö,ÖÖ.	1	
4. Glycerin	2	40 pro die	2x 1	ö.Ö	2	++
Kont.:	3	——	2x 1	ö.Ö.ö	1	
1. Hydrochinon	2	3—6x1+3x½ i, v. gem.		Ö.Ö	1.5	
2. Thall,-	2	3—6x1+3x½		Ö.Ö	2.5	+
Kontr.:	2	——	3x½	Ö.Ö	1.5	

	Zahl der Tiere	Dosis in mg	Unden in ME	Erreicht. Stadium	Dauer d. Ö	Ö. geh. — geförd. +
1. Redoxon	4	0.2 ccm pro d. +	3x ½	P.P.Ö.ö	1	—
2. Redoxon	4	0.2 ccm pro d.	3x ½	Ö.ö.Ö.Ö	1.5	(+)
Kont.:	4	——	3x ½	Ö.ö.Ö.ö	1	
Glycerin:	2	40 pro d.+	1.5	P.P		(+)
Kontr.:	4	——	1.5	P.D.P.P		

Glycerin:	2	40 pro d. +	3	Ö.Ö	1.0	++
Kontr.:	4	——	3	Ö.Ö.Ö.Ö	1	
K MnP_4 : 1%	7	2xO. 2+ ccm	2x 1/2 i. v.	D.D.D.D P.D.ö		——
$KMnO_4$	2 x 0.2 ccm		2x 1/2	P.P.P		——
Kontr.:	5	——	2x 1/2	Ö.ö.Ö.Ö	1.1	

Versuche an der infantilen Maus.

	Z. d. T.	Dosis (mg)	Unden (ME)	Err. Brunst	Tage	Hemm. — Förd. +
1. Hydrochinon	4	2x 1	+ 2x 1	P.P.P.P	—	(—)
2. Methylenblau	4	2x10	+ 2x 1	ö.Ö.ö.ö	1	
3. Natr. nitros.	3	2x0.5	+ 2x 1	ö.ö.Ö	1	
Kontr.:	4	——	2x 1	Ö.ö.P.D	1	
1. Hydrochinon	4	1 pro die	+ 3x 1/2	Ö.Ö.Ö.Ö	1.6	
2. Redoxon	4	0.2 ccm	+ 3x 1/2	Ö.Ö.Ö.Ö	1.4	(—)
3. Thall.-acetat	3	0.2 p. die	+ 3x 1/2	Ö.Ö.Ö	1.5	(—)
Kontr.:	4	——	3x 1/2	ö.Ö.Ö.Ö	1.9	
1. Hydrochinon + Methylenblau	3	1 pro die + 2x 10	+ 3x 1/2	Ö.Ö.ö	1.7	(+)
2. Redoxon	3	3x 0,2 ccm	+ 3x 1/2	Ö.Ö.Ö	1.5	
3. Redoxon	4	0,2 ccm pro die	3x 1/2	Ö.ö.Ö.Ö	1.3	
4. Detoxin	4	0.4 ccm pro die	+ 3x 1/2	Ö.Ö.Ö.Ö	1.1	(—)
5. Alkohol	4	0.1 ccm qro die	3x 1/2	Ö.Ö.Ö.Ö	1,9	++
Kontr.:	4	——	3x 1/2	Ö.Ö.Ö.Ö	1.5	

Ergebnisse.

Für unsere Versuche mit Guajakrindensaponin und Digitonin, deren Ergebnis in einer Hemmung bezw. Aufhebung des Östrus bei der weißen Maus besteht, liegt nach allem nahe, daß es sich nicht um eine direkte Wirkung auf das Brunsthormon handelt, sondern um eine indirekte durch Vermittlung des Cholesterinhaushaltes.

Einer direkten Wirkung im Sinne einer Entgiftung durch Molekülverbindung widerspricht das Versuchsergebnis an der infantilen und kastrierten Maus, der wir Unden injizierten, dessen Wirkung wir durch Saponine zu hemmen suchten.

Der mitgeteilte Hämolyseversuch ließe aber doch wenigstens eine gewisse direkte Entgiftung des Sexualhormons durch Guajaksaponin möglich erscheinen, ob eine derartige Entgiftung im Körper vonstatten geht, kann durch unsere Versuche nicht entschieden werden, da sowohl Digitonin wie auch Guajaksaponin östrushemmend sind. Aber vielleicht wäre die stärkere Wirkung des Guajaksaponins mit einer solchen zusätzlichen direkten Entgiftung erklärbar, zumal Guajaksaponin an sich sehr viel weniger Cholesterin zur Entgiftung benötigt wie das Digitonin und daher quantitativ einen viel geringeren Einfluß auf den Cholesterinhaushalt haben müßte wie das Digitonin.

Daß aber in der Hauptsache der Cholesterinstoffwechsel in ursächlichem Zusammenhang mit der Wirkung der beiden Saponine steht, beweisen die Fälle ohne Östrus, bei denen auf Cholesteringaben der Zyklus, wenn auch teilweise nur vorübergehend, wieder einsetzte. Wir müssen also die Wirkung der von uns angewandten Saponine über den Cholesterinstoffwechsel suchen. Wenn nun Kollert und Grill (17) bei Saponingaben erst eine Vermehrung, dann eine Verminderung des Serumcholesterins fanden, so gibt uns das ebenfalls einen Hinweis auf den Wirkungsmechanismus.

Daß die Keimdrüsen an sich in gewisser Beziehung zum Cholesterinstoffwechsel stehen, wäre aus der wichtigen Feststellung Huecks (14) zu folgern, daß der Cholesteringehalt der Nebenniere parallel dem des Blutes geht. Der normale Ablauf der Spermio- und Oogenese ist aber nur bei genügendem Cholesteringehalt des Blutes möglich. Leupold (25) findet die Degeneration von Samenzellen bei Infektionskrankheiten viel größer, je ärmer die Nebennierenrinde an Cholesterinestern ist. Er hat zusammen mit Seisser (25) das Blut an Cholesterin mittels Thyreoidingaben verarmt und sah schwere Degenerationen auftreten, die ausblieben, wenn man gleichzeitig Cholesterin verabreichte.

Nach all dem wäre also erklärlich, daß eine Beziehung zwischen dem Cholesteringehalt und der Tätigkeit der Keimzellen als Hormonproduzenten besteht, in dem Sinne, daß bei gewissen Hypocholesterinämien kein Östrus auftritt, wenn man dagegen Cholesterin zugibt,w äre eine Hormonproduktion wieder möglich.

Wir möchten nun bei unseren Versuchen glauben, daß unsere angewandten Dosen von Digitonin und Guajaksaponin zunächst zu einer Vermehrung des Serumcholesterins und in der Folgezeit zu einer Verminderung desselben führen. Das würde uns die anfängliche Östruszacke nach Beginn der Injektionen erklären und weiterhin den Ausfall des Östrus für die Folgezeit. Daß es nach Aufhören der Injektionen zu dem spontanen Östrus kommen kann, wäre dadurch zu erklären, daß plötzlich Cholesterinmengen, die sonst der Körper zur Entgiftung der Saponine benötigt, frei werden und den Regulationsorganen, zu denen in gewissem Sinne wohl auch die Keimdrüsen gehören, zur Verfügung gestellt werden.

Über die Frage, warum degenerieren die Keimdrüsen bei Cholesterinmangel im Blut, bei Verarmung der Nebennierenrinde an Cholesterinestern, warum stellen sie auch (nach unseren Versuchen) die Hormonproduktion ein, sind wir leider auf Erklärungsversuche angewiesen. Für die Hormonproduktion wäre eine bestechende Erklärung im Sinne der Vermutungen Butenandt's gegeben. Es fragt sich danach, ob der Körper imstande ist, Cholesterin als die chemische Muttersubstanz der betreffenden Hormone, in Sexualhormone umzuwandeln. Dann lägen die Dinge so, daß durch Saponingaben der Körper an Cholesterin verarmt und die Muttersubstanz der Sexualhormone für die Synthese derselben nicht zur Verfügung stände. Cholesterinzufuhr würde also diesen Zustand beheben.

In Anbetracht dessen, daß wir z. Zt. über die Physiologie des Cholesterinhaushaltes noch nichts Abschließendes und Genaueres wissen, wäre ein Schluß auf den oben genannten Wirkungsmechanismus aber zu wenig begründet, und wenn Starkenstein (26) davon spricht, daß „die Vermutung, daß aus dem Cholesterin im Körper andere Sterine, wie etwa Gallensäuren oder Sexualhormone, gebildet werden, unter Berücksichtigung alles dessen, was wir derzeit über die Cholesterinbilanz wissen, jeden Anhaltspunktes entbehrt", so ist durch unsere Versuche auch kein Beweis erbracht für einen derartigen Vorgang, da noch nicht die Wirkungsweise der Saponine auf den Cholesterinhaushalt bei unseren Versuchen an der Maus gesichert ist. Zweitens kann im Falle der Guajakgaben eine direkte Einwirkung auf das Sexualhormon nicht mit Sicherheit abgelehnt werden, und drittens sind die Zwischenprodukte einer derartigen Synthese chemisch nicht erfaßt.

Wir müssen also bei der Erklärung der Versuche uns damit begnügen festzustellen, daß Saponine infolge ihrer Wirkung auf das Cholesterin, damit auf die Permeabilität der Zellwände und den ganzen vielgliederigen Regulationsmechanismus des Cholesterinhaushalts zu weitgehenden und vielfachen pharmakologischen Wirkungen auf andere Sterine befähigt sind, als deren Beispiel die Wirkung auf die Sexualhormone als Glied in der Kette der weitverzweigten und vorerst noch nicht erklärbaren Zusammenhänge in vorliegender Arbeit dargestellt sein soll.

Zusammenfassung.

A. Tägliche Digitonin- und Guajaksaponingaben hatten Hemmung des Östrus bis zur Aufhebung desselben zur Folge. Während der ersten Tage nach Beginn der Injektionen zeigte sich oft eine Neigung zu verstärktem Östrus, ebenso kurz nach Aufhören der Injektionen. Guajakrindensaponin wirkte stärker östrushemmend.

B. Nach Abklingen des ersten Östrus, welcher dem Absetzen der Injektionen folgte, zeigte sich bei den mit Guajaksaponin vorbehandelten Tieren kein Östrus mehr; dieser konnte aber dann durch Cholesteringaben wieder hervorgerufen werden und zwar noch nach 1—2 Monaten.

C. An der kastrierten und an der infantilen Maus hatte Digitonin und Guajaksaponin keinen Einfluß auf die Wirkung von Unden.

D. Hydrochinon, Methylenblau, Natrium nitrosum, Thalliumacetat, Redoxon und Detoxin hatten keinen nennenswerten Einfluß auf die Undenwirkung bei der infantilen und bei der kastrierten Maus.

E. Kaliumpermanganat hemmte, und Glycerin förderte unter den angegebenen Bedingungen die Undenwirkung an der kastrierten Maus. Alkohol wirkte fördernd an der infantilen Maus.

Die Wirkung der Saponingaben kann erklärt werden über das Zustandekommen zunächst einer Hypercholesterinämie, nach Erschöpfung des verfügbaren Cholesterins folgt eine Periode der Hypocholesterinämie, während dieser Zeit fehlt dem Körper möglicherweise das Cholesterin als Muttersubstanz für die Hormonbereitung.

An dieser Stelle erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Frey für die Überlassung des Themas meinen ergebensten Dank auszusprechen.

LITERATUR

1. L. Kofler: Die Saponine; Wien; Verl. Jul. Springer (1927).
2. F. Ransom: Dtsch. med. Wochenschrift Bd. 27, 194 (1901).
3. W. Hausmann: Wien. klin. Wochenschrift (1905) und Hofmeister's Beiträge 6, 567.
4. Abderhalden u. Le Count: Ztschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 2, 199.
5. R. Kobert: Beitr. z. Kenntnis der Saponinsubstanz; Stuttgart (1904) Verl. Enke.
6. A. Windaus: Ber. d. Dtsch. chem. Ges.; Bd. 42, 238. (1909).
7. R. Tschesche: Ergebnisse d. Phys. Bd. 38 (1936).
8. Ruzicka: Helvet. chim. Acta 15, 431 (1932).
8. Ruzicka u. van Veen: Z. physiol. Chem. 184, 69 (1929).
9. Jacobs: J. of biol. Chem. 110, 429 (1935).
10. Butenandt: „Die Naturwissenschaften" 24. Jahrg. H. 34, August 1936.
11. Dannenbaum: Ergebnisse d. Phys. Bd. 38 (1936).
12. Kofler, Fischer u. Newessely: Arch. d. Pharm. u. Ber. d. pharm. Ges., 267 Bd., 685 (1929).
    L. Kofler u. H. Raum: Biochem. Ztschr. Bd. 219, S. 685 (1929).
13. J. Pohl: Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Ther. Bd. 7, 1 (1900) und Bd. 8, 437 (1901), Bd. 9, 505 (1901).
14. L. Wacker u. W. Hueck: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 71, 373 (1913).
14. W. Hueck: Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 15. Tagg., S. 251, (1912).
15. F. Lasch: Ztschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 42, 548 (1924).
16. V. Kollert, L. Kofler u. O. Susani: Zeitschr. f. d. ges. exper. Med., Bd. 45, 682 (1925).
17. V. Kollert u. H. Grill: Zeitschr. f. d. ges. exper. Med., Bd. 49, 522 (1926).
18. L. Wacker u. W. Hueck: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd 74, 416 (1913).
19. E. Allen: Americ. journ. of anat., Bd. 30, H. 3, 297—371 (1922). zitiert nach Harms: Körper und Keimzellen II, S. 538.
20. P. Rondoni, V. Carminati ed A. Corbellini: Ati e Mem. Soc. lomb. Chir. Bd. 4, 669—670 (1936).
21. C. N. Jordan u. E. A. Doisy: J. of biol. Chem. Bd. 79, 53 (1928).
22. Biedl: Handbuch d. norm. u. pathol. Physiologie XVIII, S. 368.
23. Buschke: nach Heubner-Hefter, Exper. Pharmakol. III, 3 (1934).
24. Butenandt: „Die Naturwissenschaften" 24. Jahrg. H. 34, August 1936.
25. E. Leupold u. F. Seisser: Arch. Gynäk. Bd. 119, 582 (1923).
26. E. Starkenstein: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 182 (1936).

LEBENSLAUF

Ich, Fritz Röcker, arischer Abstammung bin am 6. Februar 1911 in Winterlingen, Wttbg. als Sohn des damaligen Hauptlehrers Friedrich Röcker und seiner Frau Luise geb. Maier geboren.

Bald nach meiner Geburt siedelten meine Eltern zuerst nach Oberiflingen, dann nach Dornstetten, Oberamt Freudenstadt, über. In Dornstetten besuchte ich 3 Jahre die Volksschule und 3 Jahre die Realschule. Die weiteren 5 Jahre bis zum Abitur war ich Schüler der damals noch privaten Oberrealschule in Freudenstadt und bestand im Februar 1928 die Reifeprüfung. Mein Studium begann ich an der Technischen Hochschule in Stuttgart, da ich zuerst die Absicht hatte, Mathematiker zu werden. Im Sommer 1930 ging ich an die Universität Göttingen. Hier faßte ich im Wintersemester 1930 den Entschluß, meinem lang gehegten Wunsche folgend, mich dem Studium der Medizin zu widmen und legte auch hier am 5. Mai 1933 die ärztliche Vorprüfung ab. Auch meine klinischen Semester absolvierte ich in Göttingen und bestand am 5. August 1936 die ärztliche Staatsprüfung mit dem Urteil „gut". Seit Beendigung meines Examens bin ich als Praktikant im Pharmakologischen Institut der Universität Göttingen tätig.